

論文内容要旨(甲)

Neuroprotective effects of propofol on ER stress-mediated apoptosis in neuroblastoma SH-SY5Y cells (ヒト神経芽細胞腫 SH-SY5Y 細胞における小胞体ストレスを介したアポトーシスに対するプロポフォールの神経細胞保護効果)

掲載雑誌名(巻・号・掲載年)

European Journal of Pharmacology, 725, 47-54, 2014 掲載

病理系薬理学(医科薬理学分野)専攻 中島 愛

【目的】近年、麻酔薬である isoflurane や ketamine による発達段階の脳や高齢の脳に及ぼす障害作用機序がアポトーシスに関与していることが報告された。しかしながらその一方で、短時間作用型静脈麻酔薬である propofol が脳保護作用を持ち細胞死を抑制されていることが示された。また、小胞体(ER)ストレスは第三のアポトーシス経路として注目されており、ER ストレスは ER 内の異常タンパク質の蓄積により引き起こされ、神経変性に関係している。そこで本研究では、神経細胞において thapsigargin(TG)により ER ストレスを介するアポトーシスを誘発させ、静脈麻酔薬である propofol による神経細胞障害保護作用の機序を明白にすることを目的とした。

【方法】ヒト神経芽細胞腫である SH-SY5Y 細胞に、TG ($1\mu\text{M}$)を処置し ER ストレスを誘発した。Propofol は SH-SY5Y 細胞に propofol ($5\mu\text{M}$ 、 $10\mu\text{M}$)を3時間処置した後、TG+propofol を20時間処置した。アポトーシスの評価は single stranded DNA (ssDNA)、caspase-3 活性を測定し、ER ストレスは応答マーカーである Chop、sXbp-1 を RT-PCR にて検出した。さらに eIF2 α の測定、calpain および caspase-4 活性の測定、細胞内カルシウム ($[\text{Ca}^{2+}]_i$)動態を経時的に観察した。

【結果】TG により ER ストレスを誘発した神経細胞は、無処置 control 細胞に比べ ssDNA、caspase-3、4、calpain 活性の上昇および Chop mRNA、sXbp-1 mRNA、eIF2 α の増加が認められた。また、TG による $[\text{Ca}^{2+}]_i$ 濃度の上昇も滞とめられ、TG による ER ストレスを介したアポトーシスが確認された。しかしながら、TG による ER ストレスおよびアポトーシス誘発は propofol 前処置により有意に抑制され、propofol の細胞傷害抑制作用が認められた。また、TG による $[\text{Ca}^{2+}]_i$ 濃度の上昇は、TG 処置直後から約5分間の早期に propofol により有意に抑制された。

【結論】 SH-SY5Y 細胞における TG 誘発性 ER ストレスに対し、propofol は、 $[Ca^{2+}]_i$ を減少させ、その下流の calpain および caspase 活性を抑制した。また、ER ストレスを介するアポトーシスで増加する Chop mRNA 発現を有意に減少した。

以上より、propofol は、ER ストレスに対し抑制作用を示したが、その機序として、propofol が $[Ca^{2+}]_i$ の増加を抑制することが一因となることが示唆された。Propofol は、手術における脳神経をはじめとする各臓器の術中術後の細胞障害に対し細胞保護効果を示すことが推測された。